

Н.П. ШЕНЬ^{1,3}, д.м.н., профессор, В.В. ЛОГВИНЕНКО^{2,3}, С.Ю. МУХАЧЕВА^{2,3}

¹ Областная клиническая больница №1, г. Тюмень

² Областная клиническая больница №2, г. Тюмень

³ Тюменский государственный медицинский университет

Нимесулид в лечении и профилактике болевого синдрома различного генеза

Болевой синдром в практике многих специалистов, в том числе и амбулаторного звена, является важной и актуальной проблемой. В лечении болевого синдрома эффективными и безопасными препаратами являются селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), представителем которых является нимесулид. Являясь ингибитором ЦОГ-2, он, хотя и не превосходит традиционные неселективные противовоспалительные препараты по своей активности, обеспечивает большую безопасность применения у пациентов как с острой хирургической, так и с хронической соматической патологией. Настоящий обзор позволяет сделать заключение о нимесулиде как препарате выбора на догоспитальном и госпитальном этапе у пациентов с острым и хроническим болевым синдромом, особенно у больных с коморбидной патологией.

Ключевые слова: нимесулид, Найз, хронический и острый болевой синдром, коморбидность

N.P. SHEN^{1,3}, PhD in medicine, V.V. LOGVINENKO^{2,3}, S. Yu. MUKHACHEVA^{2,3}

¹ Regional Clinical Hospital No1, Tyumen; ² Regional Clinical Hospital No 2, Tyumen; ³ Tyumen State Medical University

NIMESULID: TREATMENT AND PREVENTION OF PAIN SYNDROME OF VARIOUS ORIGIN

Pain syndrome in the practice of many specialists, including of dispensary component, is the important and vital problem. In the treatment of pain syndrome by effective and safe preparations appear the selective inhibitors of cyclooxygenase, representative of which is the nimesulid. Being inhibitor cyclooxygenase -2 it, although it does not exceed traditional nonselective non-steroid anti-inflammatory drugs on its activity, they ensure greater safety of application in patients both with the sharp surgical and with the chronic somatic pathology. This survey makes it possible to draw the conclusion that Nimesulid is the preparation of selection in the prehospital and hospital stage in patients with the acute and chronic pain syndromes, especially in patients with the komorbid conditions.

Keywords: nimesulid, nise, acute and chronic pain syndromes, komorbid conditions

Болевой синдром в практике многих специалистов, в том числе и амбулаторного звена, является важной междисциплинарной проблемой. Как острый, так и хронический, он доставляет большие проблемы пациенту и его семье, снижая качество жизни и впечатление от проведенного лечения (хирургической операции). Нередко болевой синдром различной продолжительности предшествует плановой хирургической операции, и опыт боли негативно сказывается на эффективности послеоперационного периода. По данным анализа Американского общества семейных врачей [1], у 29% опрошенных людей в течение трехмесячного интервала времени

наблюдались боли в пояснице, у 17% отмечалась мигрень или сильная головная боль, у 15% — боль в шее, у 5% — боль в лице или челюсти. В обзоре амбулаторных визитов анальгетики были наиболее часто употребляемыми препаратами. Также болевой синдром является постоянным спутником ближайшего, а иногда и отдаленного послеоперационного периода. По данным Американского общества боли, большинство пациентов, которые подвергаются хирургическим процедурам, испытывают острую послеоперационную боль, но данные также свидетельствуют и о том, что менее половины из них сообщают об этом медицинским

работникам, принимая это как должное. Между тем многие предоперационные, интраоперационные и послеоперационные стратегии способны уменьшить выраженность болевого синдрома и дают действенную возможность управления послеоперационной болью. Подтверждения этому мы находим и в других современных руководствах [2, 3]. В организации периоперационного обезболивания значимое место занимают индивидуальные особенности пациента. К таковым, например, относится возраст и когнитивные особенности больного. Так, во многих руководствах по организации терапии болевого синдрома отмечается постарение на-

селения и увеличение доли пожилых пациентов среди нуждающихся в оперативном лечении. В этой группе когнитивный дефицит является чрезвычайно распространенной проблемой [4]. В частности, известно, что гериатрические хирургические пациенты имеют уникальные возрастные изменения в физиологии и демонстрируют подчас нетипичные реакции на фармакологические препараты. Также многие пожилые пациенты имеют разную степень физического восстановления (особенно при проведении ортопедических вмешательств на нижних конечностях). Неудовлетворительный периперационный фон и скомпрометированные способности организма обусловлены в большей степени возрастными изменениями в периферической нервной системе, симпатической и центральной нервной системе, что накладывает свой отпечаток на функциональные результаты в периперационном периоде, и должны учитываться при предоперационной оценке пациента и планировании менеджмента боли.

С возрастом также изменяется (чаще всего возрастает) чувствительность мозга к анестетикам и анальгетикам, при этом она часто уникальна для каждого индивидуума и препарата [5]. Механизмы, которые определяют фармакодинамику анестетиков и анальгетиков у пожилых людей, в настоящее время неясны. Возрастная повышенная чувствительность мозга может быть результатом изменений в рецепторах, трансдукции сигналов и гомеостатических механизмах. Установлено, что старение связано с уменьшением холинергических и допаминергических нейронов и рецепторов, а также с уменьшением числа синапсов нервной системы. Кроме того, очевидны изменения биохимии фосфолипидов головного мозга, связанные с такими составляющими, как диа-

цилглицерин. Перечисленные особенности обуславливают индивидуальные подходы в терапии болевого синдрома у пациентов пожилого и старческого возраста с учетом реализации возможных побочных эффектов, которыми богаты современные НПВС.

Гериатрические пациенты, подвергающиеся определенным видам хирургии высокого риска, так же как и пациенты с некоторыми сопутствующими соматическими заболеваниями, имеющие предоперационную когнитивную дисфункцию, как правило, подвергаются более высокому риску развития послеоперационных когнитивных расстройств и долговременной когнитивной дисфункции, которые еще более усложняют послеоперационные сценарии управления болью. Исследования показывают, что когнитивные расстройства у пожилых с высоким риском встречаются чаще, чем предполагалось. В одном из ранних исследований, посвященных послеоперационной когнитивной дисфункции, было показано, что когнитивные расстройства на первой неделе после выполненного оперативного вмешательства отмечаются у 25,8% пациентов в возрасте старше 60 лет, и у 9,9% она сохраняется до 3 месяцев после операции, что достоверно чаще, чем у лиц больных более молодого возраста [6]. Результаты этого исследования также показали, что когнитивная дисфункция может развиваться у взрослых пациентов всех возрастов даже при выписке из больницы, но только пожилые люди (60 лет и старше) подвергаются значительным рискам в отношении долгосрочного когнитивного дефицита. Кроме того, было установлено, что пациенты с послеоперационной когнитивной дисфункцией чаще требуют индивидуализации схем обезболивания, а также подвергаются повышенному риску смерти в те-

чение первого года после операции.

Многие исследователи подчеркивают, что боль, местное воспаление в области раны, дискомфорт, связанный с оперативным лечением и пребыванием в больнице, особенно в отделении реанимации, являются провоцирующими факторами послеоперационной когнитивной дисфункции и даже острого делирия. Эффективный послеоперационный контроль боли, таким образом, является необходимой гуманитарной потребностью при проведении каждой хирургической процедуры [7—10]. Актуальной эта проблема является и для поликлинического специалиста, к которому изначально обращаются страдающие болевым синдромом пациенты. Зачастую именно он решает, как избавить больного от этого тяжелого страдания. Адекватное управление болью улучшает результаты лечения и выживаемость пациентов, ускоряет выздоровление и сокращает расходы на лечение. Эта цель лучше всего достигается с помощью многокомпонентной и упреждающей анальгезии вопреки мнению ряда специалистов, что острая боль — неизбежный спутник раннего послеоперационного периода, который будет непременно забыт спустя несколько дней после операции.

Особую значимость, на наш взгляд, имеет именно широкое распространение мнения практических врачей о неизбежности послеоперационной боли, отсутствие попыток ее полной или почти полной компенсации, и часто хороший технический результат оперативного лечения омрачается сохраняющейся в течение длительного времени послеоперационной болью, что серьезно нивелирует результаты вмешательства, при том, что продолжительная послеоперационная боль различной интенсивности преследует практически

каждого второго пациента [11—15]. Ряд авторов указывают, что даже на третьи сутки болевой синдром может быть значительно выраженным, что является существенным препятствием ранней активизации больного и приводит к обострению хронической соматической патологии (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии) и повышению частоты тромбоэмболических осложнений [13, 15, 16].

На сегодняшний день выделены факторы риска, предрасполагающие к развитию интенсивного болевого синдрома и его хронизации: это факторы пациента — возбудимая психика, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет, длительный болевой анамнез, депрессивные расстройства, генетическая предрасположенность, а также факторы лечебного процесса — перегрузка жидкостью (которая часто наблюдается при использовании исключительно кристаллоидной инфузионной терапии у пациентов с неустойчивым сосудистым тонусом и склонностью к высокой вариабельности артериального давления) и отсутствие превентивного и персонифицированного подхода в схемах обезболивания [12, 13, 15, 10, 16]. При этом длительный болевой синдром может рассматриваться как новая болезнь, существующая сама по себе [17, 18].

Все перечисленное свидетельствует о важности скрупулезного подбора средств для предупреждения и купирования болевого синдрома как на догоспитальном этапе, так и на этапе периоперационного периода, когда за здоровье пациента отвечают хирург и анестезиолог-реаниматолог.

Эффективность и безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) на сегодняшний день является предметом пристального изучения в аспекте превентивного подхода к лечению по-

слеоперационного болевого синдрома у пациентов как малой, так и большой хирургии, в том числе и групп риска по формированию хронического болевого синдрома. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) проявляют 3 вида основных фармакологических эффектов: болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное действие, имеющие один и тот же механизм развития — нарушение синтеза медиаторов боли и воспаления — простагландинов (ПГ). Синтез ПГ в организме человека контролируется ферментом циклооксигеназой, участвующей в процессе превращения арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды и далее в ПГ. Подавляя ЦОГ, НПВП нарушают синтез ПГ и тем самым устраняют боль, воспаление и гипертермию [19].

В настоящее время доказано наличие двух разновидностей ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию ПГ, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления. По современным представлениям, положительные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) — с подавлением активности ЦОГ-1. Установлено, что ЦОГ-2 также участвует во многих нормальных физиологических процессах организма. Чтобы нивелировать эти эффекты НПВП-терапии, были синтезированы средства с селективным воздействием на ЦОГ-2. Данные клинических исследований под-

твердили предположение о меньшей гастроинтестинальной токсичности избирательных ингибиторов ЦОГ-2: применение этих лекарственных средств значительно снизило частоту гастропатий, хотя и не устранило полностью риск их развития.

На сегодняшний день наибольшее распространение получили такие ингибиторы ЦОГ-2, как производные сульфонанилидов — нимесулид (Найз и др.), представители коксибов — целекоксиб (Целебрекс), валдекоксиб (Бекстра) и производные оксикамов — мелоксикам (Амелотекс и др.). Эти препараты не превосходят традиционные неселективные НПВП по своей противовоспалительной активности, но обеспечивают большую безопасность применения у пациентов с хронической соматической патологией (среди которой весьма распространенной является патология желудочно-кишечного тракта) и пациентов старших возрастных групп, у которых известна склонность не только к послеоперационным эрозивно-язвенным поражениям и желудочно-кишечным кровотечениям, но и к кровотечениям из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. В 2017 г. опубликованы результаты большого обсервационного исследования, в которое были включены 1 582 пациента в возрасте старше 75 лет. Было установлено, что риск массивных гастроинтестинальных кровотечений у пациентов старше 75 лет в 3 раза выше, чем у более молодых. Также ЦОГ-2 являются препаратами выбора у лиц с хронической коронарной и сосудистой патологией, принимающих антитромботические препараты [20—23].

Нимесулид (Найз®) — одно из самых используемых противовоспалительных лекарственных средств в хирургической, травматологической и ортопедической практике. Он ингибирует ЦОГ-1 именно в

очаге воспаления и боли, что может иметь особое терапевтическое преимущество при отсутствии влияния на этот фермент в желудке и почках. Таким образом, он составил конкуренцию новым дорогостоящим препаратам, синтезированным с учетом механизма избирательного подавления активности ЦОГ. Нимесулид назначают при хирургической патологии и консервативном лечении воспаления и боли: при остеоартритах, ревматоидном артрите, остеоартрозах, бурситах, тендовагинитах, подагре, болевом синдроме. Такие свойства препарата, как высокая биодоступность, способность с легкостью проникать сквозь гистогематические барьеры (в том числе в синовиальную жидкость), хондропротективное действие, эффективное и быстрое обезболивание и низкая частота побочных эффектов, сделали его популярным среди специалистов хирургического профиля. Он зарекомендовал себя эффективным НПВП, подходящим для ургентной и длительной терапии, в том числе и в амбулаторной хирургии, при индивидуальном подборе его дозы количество положительных ответов у пациентов на терапию достигает 93% в сочетании с хорошей переносимостью [24—26].

Нимесулид (Найз®) — препарат, имеющий на сегодняшний день одну из наиболее объемных доказательных баз, посвященных эффективности и безопасности. В многоцентровом двойном слепом сравнительном исследовании он оказался значительно эффективнее плацебо-контроля. Кроме того, нимесулид также обеспечивал значительно лучшее облегчение боли, чем напроксен. В целом нимесулид продемонстрировал превосходную анальгетическую активность как по сравнению с напроксеном, так и с плацебо для большинства вторичных переменных эффективности. Все указанные

препараты хорошо переносились, но в группе нимесулида меньшее число пациентов сообщало о побочных эффектах, пациенты данной группы также не сообщали о желудочно-кишечных расстройствах [27].

В другом двойном слепом контролируемом исследовании эффективность нимесулида сравнили с ибупрофеном при проведении стоматологических вмешательств. Средние оценки по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) были значительно ниже в группе нимесулида по сравнению с группой ибупрофена на 15-й и 45-й минуте и спустя 1 ч после введения лекарственного препарата ($P \leq 0,049$). Анальгезия после вмешательства продолжалась 24 ч как с нимесулидом, так и с ибупрофеном, но средний показатель по ВАШ был значительно ниже в группе нимесулида по сравнению с группой ибупрофена каждый раз через 1 ч после введения лекарственного препарата [28].

Традиционно многие схемы послеоперационной анальгезии базируются на метамизоле, особенно со вторых суток послеоперационного периода. В многоцентровом исследовании Deyan Neychev с соавт. [29] провели сравнение эффективности и безопасности нимесулида, метамизола и плацебо в упреждающей анальгезии в челюстно-лицевой хирургии с существенным преимуществом нимесулида при оценке пациентами по ВАШ. Об эффективности и безопасности нимесулида сообщается в исследованиях, выполненных в различных областях медицины, — от кардиохирургии до стоматологии.

В 2014 г. состоялся международный консенсус, представивший современное состояние вопроса в области патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на нимесулид. Помимо данных о механизмах острой воспалительной боли и эффективности и безо-

пасности нимесулида у пациентов, страдающих различными формами болевого синдрома, клинический опыт экспертов включал отдельные отчеты о клинических случаях. Члены этой консенсусной группы признали, что нимесулид является очень эффективным НПВП во многих клинических ситуациях с острым воспалительным компонентом. Несмотря на то что в последние годы возникли вопросы, связанные с безопасностью НРВП, изучение безопасности выполнялось и в отношении нимесулида. Авторами исследований были представлены надежные новые эпидемиологические данные, которые так же как и клинический опыт, представленный в ряде отчетов, подтвердили положительный эффект и безопасность нимесулида в лечении нескольких форм острой боли. Тридцать лет клинического применения нимесулида показали его быстрый и устойчивый контроль над воспалением и болью, а также его благоприятный профиль безопасности, особенно в отношении снижения риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений [30].

Побочные эффекты нимесулида хорошо изучены на животных моделях. Несмотря на более быстрое начало анальгезии и большую продолжительность действия нимесулида в сравнении с парацетамолом, последний продемонстрировал большее число негативных влияний, что также явилось обоснованием отказа от комбинированного применения данных анальгетиков. Более того, начало действия комбинации нимесулида и парацетамола было более медленным, чем изолированное применение нимесулида, хотя отличия не были статистически значимыми. Таким образом, вопреки устоявшемуся мнению о большей эффективности комбинированной анальгезии, данная комбинация оказалась неэффективной [31].

Повреждение печени – редкое неблагоприятное событие, которое описано в отношении всего класса НПВП. Недавние фармако-эпидемиологические исследования показали, что проблемы безопасности, связанные с нимесулидом, не более актуальны, чем с другими НПВП, и его профиль риска/пользы для побочных эффектов со стороны печени сопоставим с другими препаратами его класса [32–34].

В исследовании Van der Niepen P. с соавт. [35] в виде описания клинического случая нефротоксического эффекта изучено влияние нимесулида на функцию почек. Острая почечная недостаточность, наблюдаемая при использовании некоторых НПВП, объясняется преимущественно гемодинамически-опосредованными эффектами (в связи с ингибированием синтеза почечных простагландинов) [36]. Нимесулид, представляя собой НПВП нового поколения, отличающийся от обычных как структурой, так и фармакологическим профилем, традиционно демонстрирует меньше побочных эффектов из-за специфичности в отношении фермента ЦОГ-2 [37]. В одном из клинических случаев был описан пациент, принимав-

ший по 2 таблетки в сутки (200 мг 2 раза), всего 28 таблеток, раз-вивший острое повреждение почек с задержкой жидкости. Пациенту потребовалось исследование функции почек и диуретическая терапия без использования глюкокортикостероидов. В общем анализе мочи отмечалась оксалурия. Ультразвуковое исследование почек не выявило никаких аномалий, так же как и простой рентгеновский снимок органов брюшинного пространства и брюшной полости. Гистологическое исследование почек (методом биопсии) показало нормальные гломерулы и кровеносные сосуды. Интерстиций был фокально инфильтрирован лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. Некоторые из канальцев были расширены и имели признаки трубчатого дистресса (десквамация клеток, слущивание эпителия). Через восемь недель после отмены почечная функция полностью восстановилась. Более ранние исследования показали развитие нефротоксического эффекта нимесулида на фоне гиповолемии [38, 39], между тем известно, что сама гиповолемия способствует формированию острого повреждения почек [40, 41].

Таким образом, сегодня доказано, что адекватное управление болью улучшает результаты лечения и выживаемость пациентов, ускоряет выздоровление и сокращает расходы на лечение. Более чем 30-летний опыт использования нимесулида свидетельствует о его высокой безопасности и широте терапевтического действия. Исследования, посвященные эффективности и безопасности препарата, отмечают его высокую эффективность в области упреждающей анальгезии, терапии болевого синдрома различного генеза, а также при использовании его в качестве антипиретика в случае воспаления и гипертермии. Эффективность нимесулида в купировании острой боли при воспалительных заболеваниях продемонстрирована в нескольких краткосрочных (от 1 дня до 14 дней лечения) двойных слепых плацебо-контролируемых или долгосрочных и активно контролируемых клинических испытаниях. Длительность использования его в клинической практике также является подтверждением надежности нимесулида как одного из ведущих препаратов в борьбе с болевым синдромом различной этиологии.



ИСТОЧНИКИ

1. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *Am Fam Physician*, 2013 Jun 1, 87(11): 766-772.
2. Chetty S, Frohlich E, Penfold P, Hodgson E et al. Acute Pain Guidelines. *S Afr Pharm J* 15, 2016, 83(9).
3. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *Journal of pain*, 2016 February, 17(2): 131–157.
4. Halaszynski T. Influences of the Aging Process on Acute Perioperative Pain Management in Elderly and Cognitively Impaired Patients. *Ochsner J*, 2013 Summer, 13(2): 228–247.
5. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.*, 2003 Aug, 38(8): 843–853.
6. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term post-operative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 1998 Mar 21, 351(9106): 857–861. Erratum in: *Lancet*, 1998 Jun 6, 351(9117): 1742.
7. Sharrock NE, Cazan MG, Hargett MJ, Williams PR, Wilson PD. Changes in mortality after total hip and knee arthroplasty over a ten-year period. *Anesth. Analg.*, 1995, 80: 242–248.
8. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin. J. Pain*, 1996, 12: 50–55.
9. Gupta A, Kaur K, Sharma S, Goyal S, Arora S, Murthy RSR. Clinical aspects of acute post-operative pain management & its assessment. *J Adv Pharm Technol Res*, 2010 Apr-Jun, 1(2): 97–108.

10. Политов М.Е., Овечкин А.М. Делирий в ортопедии – факторы риска, профилактика, интенсивная терапия. *Анестезиология и реаниматология*, 2016, 6: 469–473.
11. Strassels SA, Chen C, Carr DB. Postoperative analgesia: economics, resource use, and patient satisfaction in an urban teaching hospital. *Anesth Analg*, 2002 Jan, 94(1): 130–7.
12. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 2006 May 13, 367(9522): 1618–25.
13. Björkelund KB, Hommel A, Thorngren KG, Gustafson L, Larsson S, Lundberg D. Reducing delirium in elderly patients with hip fracture: a multi-factorial intervention study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010 Jul, 54(6): 678–88.
14. Classen T, Zaps D, Landgraeber S, Li X, JKger M. Assessment and management of chronic pain in patients with stable total hip arthroplasty. *Int Orthop*, 2013 Jan, 37(1): 1–7. Published online 2012 Nov 23. doi: 10.1007/s00264-012-1711-6.
15. Тимебаев В.Х., Долгашева Н.С., Генов П.Г. Современное состояние проблемы послеоперационного обезбоживания при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Региональная анестезия и лечение острой боли*, 2016, 10(4): 231–242.
16. Овечкин А.М., Политов М.Е. Послеоперационное обезбоживание с точки зрения доказательной медицины. *Вестник интенсивной терапии*, 2016, 2: 51–60.
17. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease in its own right. *J Pain*, 2009, 10: 1113–1120.
18. Williams A., Johnson M. Persistent pain: not a medically unexplained symptom. *Br J Gen Pract*, 2011 Oct, 61(591): 638–639.
19. Информационный бюллетень компании «Сотекс»: Эффективность и безопасность селективных ингибиторов ЦОГ-2. Электронный ресурс: <http://www.sotex.ru/news/press/detail.php?ID=1271>, дата обращения: 01.09.2017.
20. Kimura A, Iwamoto T. Acute massive gastrointestinal bleeding in the elderly. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 2009 May, 46(3): 250–8.
21. Chait MM. Lower gastrointestinal bleeding in the elderly. *World J Gastrointest Endosc*, 2010 May 16, 2(5): 147–154. Published online 2010 May 16.
22. Kawaguchi K, Kurumi H, Takeda Y, Yashima K, Isomoto H. Management for non-variceal upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: the experience of a tertiary university hospital. *Ann Transl Med*, 2017 Apr, 5(8): 181.
23. Diener H-K. Preventing major gastrointestinal bleeding in elderly patients. *The Lancet*, 2017 July, 390(10093): 435–437.
24. Рябинкина Т.С. Роль нимесулида в практике врачей хирургического профиля. *Consilium Medicum, Хирургия*, 2009, 2. Электронный ресурс: <https://medi.ru/info/535/> Дата обращения: 27.08.2017.
25. Ахметьянов Р.Ф., Шень Н.П., Логвиненко В.В., Машкин А.М. Особенности организации анестезиологического обеспечения при амбулаторных операциях. *Медицинская наука и образование Урала*, 2014, 4: 58–59.
26. Копенкин С.С., Талицкий К.А. Местное применение нестероидных противовоспалительных средств в травматологии и ортопедии. Боль. Информационный портал. Электронный ресурс: <http://voltaren.paininfo.ru/articles/100.html> Дата обращения: 27.08.2017.
27. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain*, 2007 Sep, 23(7): 565–70.
28. Bocanegra M, Seijas A, Gonzalez Yibirtn M. Effectiveness and tolerability of once-daily nimesulide versus ibuprofen in pain management after surgical extraction of an impacted third molar: A 24-hour, double-blind, randomized, double-dummy, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2005 May, 66(3): 172–80.
29. Neychev D, Simitchiev K, Pechalova P, Atanasov D. Assessment of Postoperative Pain Intensity after Preemptive Analgesia with Nimesulide, Metamizole Sodium And Placebo In Removal Of Impacted Mandibular Third Molars. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 2016 Apr, XII, 15(4): 42–46.
30. Kress HG, Baltov A, Basi_ski A, Berghea F, Castellsague J, Codreanu C, et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Journal Current Medical Research and Opinion*, Accepted author version posted online: 28 Sep 2015, Pages 23–36. Published online: 15 Oct 2015.
31. Ahmed A, Upadhyaya P, Seth V. Comparison of analgesic effects of nimesulide, paracetamol, and their combination in animal models. *Indian J Pharmacol*, 2010 Dec, 42(6): 354–357.
32. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*, 2012, 35: 1127–46.
33. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 22: 365–75.
34. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case–population SALT study. *Drug Saf*, 2013, 36: 135–44.
35. Van der Niepen P, van Doorn JK, Van den Houde K, Verbeelen D. Nimesulide and acute renal failure caused by oxalate precipitation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002 February 1, 17(2): 315–316.
36. Breyer MD, Harris RC. Cyclooxygenase 2 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, 10: 89–98.
37. Davis R, Brogden RN. Nimesulide, an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1994, 48: 431–454.
38. SteinhKuslin F, Munafo A, Buclin T, Macciocchi A, Biollaz J. Renal effects of nimesulide in furosemide-treated subjects. *Drugs*, 1993, 46(Suppl 1): 257–62.
39. Leone R, Conforti A, Ghiotto E, Moretti U, Valvo E, Velo GP. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999 Apr, 55(2): 151–4.
40. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 2012 Oct 1, 86(7): 631–639.
41. Workeneh BT, Batuman V. Acute Kidney Injury. Medscape, Updated: Jan 13, 2017. Электронный ресурс: <http://emedicine.medscape.com/article/243492-overview> Дата обращения: 01.07.2017.